Münster.1933.№ 43 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß der digitalisartigen Glykoside Scillaren und Cymarin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Franziska Kirchner, Zahnärztin
aus Dinslaken (Niederrhein)

1933

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. von Szily

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber den Einfluß der digitalisartigen Glykoside Scillaren und Cymarin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Als digitalisähnliche Mittel werden eine ganze Reihe verschiedener Glykoside zusammengefaßt, die zwar dem Grundtypus ihrer Wirkung nach die Kennzeichen der Stoffe aus dem Fingerhut haben, die aber doch hinsichtlich ihrer therapeutischen Anwendung sich voneinander unterscheiden. Solche Unterschiede können durch Verschiedenheiten ihrer Bindung bedingt sein, z. B. Speicherung der Digitalisstoffe oder einfache Verteilung des Strophantins. Es ist aber auch durchaus möglich, daß der Mechanismus ihrer Einwirkung auf den Herzmuskel verschieden sein könnte. In letzter Zeit ist damit begonnen worden, die Wirkung der verschiedenen hierhergehörenden Herzmittel auf die intermediären Stoffwechselvorgänge zu untersuchen. (Freund, Haarmann, Stratmann u. Többen). Das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit war, daß die Gifte nicht nur an ihrem eigentlichen Angriffspunkt, dem Herzen, sondern an allen Organen erheblich in die Stoffwechselvorgänge eingreifen. Ferner hat sich ergeben, daß die einzelnen bisher als gleichartig betrachteten Stoffe verschiedenen fermentativen Vorgängen gegenüber eine jedem Stoffe zukommende besondere Wirkungsweise entfalten. Es besteht also durchaus die Möglichkeit, aus der Art der Veränderungen des Stoffwechsels

die Kennzeichen der Eigenwirkung der einzelnen Substanzen abzuleiten. Während die Arbeiten Haarmann's und seine Mitarbeiter die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels und besonders der Milchsäurebildung zum Gegenstand haben, müssen als Ergänzung dazu auch die Dehydrierungsvorgänge untersucht werden, die als vorbereitende Reaktionen Teilvorgänge des Kohlenhydratabbaues sind. Bisher ist der Einfluß der Dehydrierungen unter Strophantin (Averbeck), unter Digitoxin, Gitalin, und Lanadigin, Strophantin (Linzel); Aconitin, Spartein, Erythrophlein (Zimmermann) untersucht worden. Die vorliegende Arbeit hat die Einwirkung von Scillaren und Cymarin zum Gegenstand. Sie ist in der gewöhnlichen Weise mit der Thunberg'schen Methylenblaumethode ausgeführt worden.

Versuchsserie I.

In der ersten Versuchsserie wurde untersucht, in welcher Weise die Dehydrierung der im Gewebe enthaltenen Brennstoffe durch die beiden Glykoside beeinflußt wird. Die Nährstoffe übernehmen dabei die Rolle von Wasserstoffdonatoren. Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle I ersichtlich. Die Scillarenversuche ergeben ein einheitliches Wirkungsbild, indem die Methylenblaureduktion mit der Konzentration zunehmend gehemmt wird. Die Gymarinversuche verlaufen nicht einheitlich. Es war deshalb notwendig, eine ganze Anzahl von Versuchen durchzuführen, um die Verhältnisse zu klären. Wie die Versuche zeigen, kann man drei Reaktionstypen unterscheiden. Ausgesprochene Hemmung, die nicht streng der Konzentration folgt, findet sich bei Froschmuskulatur. Kaninchenmuskulatur bleibt völlig unbeeinflußt. Meerschweinchenmuskulatur steht zwischen beiden. Es finden sich dabei zwei Versuche; bei denen kaum eine Einwirkung zur Beobachtung kommt und zwei weitere, bei denen die Hemmungswirkung mittleren Grades in verschiedenen Konzentrationen sich verschieden zeigt.

Tabelle I (ohne Zusatz)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Scillaren				Cymarin							
Kontrollversuch	20	46	20	19	35	25	26	21	34	35	37	30
0,25.10^{-10} m	20	51	22	20	35	25	30	21	42	44	44	31
0,25.10^{-9} m	20	52	23	20	35	25	30	24	42	48	44	32
0,25.10^{-8} m	22	54	23	20	35	25	30	24	48	49	37	33
0,25.10^{-7} m	22	54	23	22	35	25	38	26	34	36	35	31
0,25.10^{-6} m	27	56	36	26	35	25	38	28	50	46	—	33
0,25.10^{-5} m	25	56	36	28	36	25	42	28	42	38	39	29
Versuchstier:	F	K	M	M	M	K	F	M	F	F	M	M

F = Frosch
K = Kaninchen
M = Meerschweinchen

Versuchsserie II.

Beim Zerschneiden des Gewebes häuft sich die Milchsäure im Gewebe stark an, indem die präformierten Kohlenhydrate anaerob gespalten werden. Von den Gewebsdonatoren des zerkleinerten Gewebes liefert die Milchsäure die Hauptmenge. Durch Laktatzusatz kann man die übrigen Dehydrierungsvorgänge soweit zurückdrängen, daß man im Wesentlichen nur mit den Abbauvorgängen der Milchsäure zu rechnen hat. Die Dehydrierungsvorgänge der Milchsäure sind in der Tabelle II wiedergegeben. Die Scillarenversuche entsprechen im Großen Ganzen der Versuchsserie I ohne Zusatz von Laktat mit dem Unterschied, daß die Dehydrierung der Milchsäure weniger stark gehemmt wird. In einigen Versuchen (4 u. 5) ist der hemmende Einfluß des Scillarens nur soeben angedeutet. In Versuch 6 findet sich sogar eine leichte Beschleunigung

der Milchsäuredehydrierung. Die Cymarinversuche entsprechen gleichfalls den Versuchen ohne Laktatzusatz. Auch hier treten in den meisten Fällen (Vers. 1 u. 4) zwei Maxima der Hemmungswirkung bei 10^{-8} und 10^{-6} in Erscheinung. Bei den mittleren Konzentrationen findet sich eine Beschleunigung des Laktatabbaues gegenüber dem Kontrollversuch, desgleichen bei den höchsten Konzentrationen. Feinere Unterschiede sind aus der Tabelle ersichtlich.

Tabelle II (Laktat)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Scillaren						Cymarin				
Kontrollversuch	16	18	24	12	19	16	27	28	23	21	26
$0{,}25.10^{-10}$ m	17	18	24	13	20	16	29	30	20	19	27
$0{,}25.10^{-9}$ m	16	18	25	14	19	14	33	29	22	20	26
$0{,}25.10^{-8}$ m	16	22	26	14	20	14	36	34	23	23	26
$0{,}25.10^{-7}$ m	22	22	26	14	20	13	25	22	21	23	32
$0{,}25.10^{-6}$ m	22	22	28	14	20	13	40	37	28	28	30
$0{,}25.10^{-5}$ m	22	22	28	15	20	16	26	29	20	26	22
Versuchstier:	M				F		F	M	K		

M = Meerschweinchen
F = Frosch
K = Kaninchen

Versuchsserie III.

In dieser Versuchsserie wurde die Einwirkung von Scillaren und Cymarin auf den Glykogenabbau miteinander verglichen. Wie aus der Tabelle drei hervorgeht, besteht die Scillarenwirkung in einer zunehmenden Verschlechterung des Glykogenabbaues. Die Cymarinwirkung

dagegen ist wie in den früheren Versuchen nicht einheitlich. In den ersten und zweiten Versuchen ist überhaupt keine Einwirkung auf den Glykogenabbau festzustellen. Versuch drei zeigt eine geringfügige Hemmung. In Versuch 4 und 5 dagegen wird der Glykogenabbau durch die Dehydrierung etwas beschleunigt. Dieser aktivierende Einfluß auf den Glykogenabbau findet sich nur bei Kaninchenmuskulatur, aber nicht bei Meerschweinchenmuskulatur. Im Ganzen ist die Cymarineinwirkung auf den Glykogenabbau sehr gering.

Tabelle III (Glykogen)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Scillaren				Cymarin			
Kontrollversuch	12	13	33	40	31	35	47	40
$0{,}25.10^{-10}$ m	12	13	32	40	31	37	47	36
$0{,}25.10^{-9}$ m	13	13	32	41	31	37	42	38
$0{,}25.10^{-8}$ m	13	13	35	41	31	37	43	38
$0{,}25.10^{-7}$ m	15	16	38	39	31	38	43	37
$0{,}25.10^{-6}$ m	19	16	36	40	31	40	45	39
$0{,}25.10^{-5}$ m	21	18	37	40	32	42	45	—
Versuchstier:	M	M	F	M	M	M	K	K

M = Meerschweinchen
F = Frosch
K = Kaninchen

Versuchsserie IV.

Von besonderer Bedeutung sind die Glukoseabbauversuche vom Herzmuskelgewebe, weil Herzmuskel in erster Linie Glukose zur Energielieferung heranzieht. Die beiden herzwirksamen Glykoside entsprechen hier in ihrem

Wirkungsmechanismus einander vollkommen. Mit ansteigenden Konzentrationen verschlechtern sie den Glukoseabbau immer mehr.

Versuchsserie V.

Auch der Abbau der Glukose durch Hirngewebe verläuft in Gegenwart der beiden Glykoside in vollkommen gleicher Weise. Sie sind ohne jeden Einfluß. Im Gegensatz zur Herzglukose bleibt die Hirnglukose unbeeinflußt. Daraus geht hervor, daß die Glykoside nur denjenigen Abbauweg der Glukose beeinflussen, in dem die intermediäre Bildung von Phosphatsäureestern zwischengeschaltet ist, während der Abbau durch Hirn ohne Phosphorsäureesterbildung erfolgt.

Tabelle IV (Glukose)

Herz

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Scillaren						Cymarin			
Kontrollversuch	30	45	18	20	21	16	25	27	30	24
0,25.10^{-10} m	32	50	21	22	23	17	28	28	30	25
0,25.10^{-9} m	33	49	24	23	23	17	29	26	30	28
0,25.10^{-8} m	33	52	24	23	23	24	28	32	30	28
0,25.10^{-7} m	33	52	25	25	25	26	28	32	34	27
0,25.10^{-6} m	35	52	25	—	25	27	33	32	36	27
0,25.10^{-5} m	35	55	25	25	25	27	33	32	40	27
Versuchstier:	K					H	K			H

K = Kaninchen
H = Hund

Tabelle V (Glukose)

Hirn

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Scillaren				Cymarin		
Kontrollversuch	41	40	23	16	14	13	14
0,25.10-10 m	44	42	23	16	14	13	14
0,25.10-9 m	44	42	24	16	14	13	14
0,25.10-8 m	44	42	24	16	14	14	14
0,25.10-7 m	44	42	24	16	14	14	14
0,25.10-6 m	48	42	24	16	14	14	14
0,25.10-5 m	46	48	23	16	16	14	15
Versuchstier:	H		R		K		R

H = Hund
R = Rind
K = Kaninchen

Versuchsserie VI.

Die Dehydrierung der Bernsteinsäure, die wie auch der Abbau des Glyzerinphosphats und des Hexosediphosphats durch mit Wasser extrahiertes Muskelgewebe geprüft wurde, zeigt wie die Hirnglykolyse einen ungestörten Verlauf, wie aus der Tabelle VI sich ergibt.

Versuchsserie VII.

Der Abbau von Glyzerinphosphat wird durch die beiden Glykoside verschlechtert, durch Scillaren nur wenig, in erheblichem Umfange dagegen durch Cymarin. Wie in den Laktatversuchen und Versuchen ohne Zusatz von Nährstoffen findet sich auch hier in zwei von vier Versuchen bei einigen höheren Konzentrationen gelegentlich eine Verkürzung der Methylenblauentfärbungszeit.

Tabelle VI (Bernsteinsäure)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Scillaren				Cymarin			
Kontrollversuch	30	35	45	40	44	40	38	
$0{,}25.10^{-10}$ m	30	35	45	40	44	40	38	
$0{,}25.10^{-9}$ m	30	35	45	40	44	40	38	
$0{,}25.10^{-8}$ m	30	35	45	40	44	40	38	
$0{,}25.10^{-7}$ m	30	35	45	40	44	40	38	
$0{,}25.10^{-6}$ m	30	35	45	40	44	40	38	
$0{,}25.10^{-5}$ m	30	35	45	40	44	40	38	

Versuchstier: Kaninchen

Tabelle VII (Glyzerinphosphorsäure)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Scillaren				Cymarin			
Kontrollversuch	35	22	22	22	24	21	25	16
$0{,}25.10^{-10}$ m	38	22	23	22	24	21	25	16
$0{,}25.10^{-9}$ m	38	22	20	22	31	22	25	16
$0{,}25.10^{-8}$ m	38	22	20	23	31	21	25	23
$0{,}25.10^{-7}$ m	38	22	20	23	—	25	29	24
$0{,}25.10^{-6}$ m	38	24	20	23	31	21	32	20
$0{,}25.10^{-5}$ m	38	—	20	26	33	28	32	24

Versuchstier: Kaninchen

Versuchsserie VIII.

Auch der Abbau von Hexosediphosphat zeigt keine Besonderheiten (Tabelle VIII). Beachtenswert ist, daß in drei von fünf Scillarenversuchen bei den mittleren Konzentrationen von 10^{-8} ein Minimum in den Entfärbungszeiten auftritt. Das Maximum der Hemmung liegt bei den höchsten Konzentrationen. Cymarin verhält sich ebenso.

Tabelle VIII (Hexosediphosphorsäure)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Scillaren					Cymarin		
Kontrollversuch	43	43	52	45	17	46	18	23
$0{,}25.10^{-10}$ m	43	43	52	45	17	48	19	21
$0{,}25.10^{-9}$ m	48	46	52	50	17	48	18	28
$0{,}25.10^{-8}$ m	48	40	50	46	20	50	21	28
$0{,}25.10^{-7}$ m	48	50	53	50	20	52	20	—
$0{,}25.10^{-6}$ m	48	48	55	50	—	51	21	28
$0{,}25.10^{-5}$ m	54	50	60	52	26	52	21	26

Versuchstier: Kaninchen

Zusammenfassung.

Es wurde die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge durch zwei herzwirksame Glykoside, Scillaren und Cymarin, geprüft. Falls überhaupt Einwirkungen feststellbar sind, bestehen sie lediglich in Hemmungswirkungen auf die Dehydrierungsvorgänge. Die beiden Stoffe verhalten sich in ihrem Wirkungsbild nicht gleich. Hervorzuheben ist besonders, daß bei Cymarin die Gewebe von verschiedenen Tieren in verschiedener Weise auf das Gift ansprechen. Das zeigt sich besonders bei der Untersuchung der Gewebsreduktion des frischen Gewebes und bei der Milchsäuredehydrierung. Im Gegensatz zum Glukoseabbau im Herzen wird der Glukoseabbau im Gehirn durch die beiden Stoffe nicht gehemmt. Die Ergebnisse sind in der Uebersichtstabelle IX noch einmal kurz zusammengefaßt.

Für die anfangs gestellte Frage geben somit die vorliegenden Versuche einen Beitrag, der im Zusammenhang mit den oben genannten Arbeiten die besonderen Kennzeichen der Stoffwechselwirkung der einzelnen Herzmittel zusammenzustellen ermöglicht.

Tabelle IX

Uebersichtstabelle

Fermentreaktionen	Scillaren			Cymarin		
	Konzentration			Konzentration		
	schwach	mittel	stark	schwach	mittel	stark
1. Restreduktion	./·	—	— —	a) ./· b) — c) —	./· — ./·	./· — —
2. Milchsäure	./·	./·	—	a) ./· b) —	— ./·	./· —
3. Glykogen	./·	./·	—	./·	./·	./·
4. Glukose : Herz	—	—	—	—	—	—
5. Glukose : Hirn	./·	./·	./·	./·	./·	./·
6. Bernsteinsäure	./·	./·	./·	./·	./·	./·
7. Glyzerinphosphorsäure	./·	./·	—	./·	—	—
8. Hexosediphosphorsäure	./·	./·	—	./·	—	—

Lebenslauf.

Am 18. November 1908 wurde ich, Franziska Kirchner, in Wesel-Feldmark geboren. Nach Besuch der kath. Volksschule und des Marienlyzeums in Wesel, der Städt. Höheren Mädchenschule in Dinslaken, des Oberlyzeums in Oberhausen, legte ich dort Ostern 1929 meine Reifeprüfung ab. An den Universitäten Bonn und Münster studierte ich Zahnheilkunde. Im Juli 1930 machte ich an der Universität zu Münster mein Physikum. In meinen klinischen Semestern studierte ich an den Universitäten Freiburg, Innsbruck und Münster. Im Dezember 1932 bestand ich dort das Zahnärztliche-Staatsexamen.